· 综述与专论 ·

铜稳态调节机制在认知障碍中的作用探析

周连鹏[1]，李伟峰[1，2*]，董新刚[1，3]，王晓元[1]

1.450046 河南省郑州市，河南中医药大学
2.450003 河南省郑州市，河南中医药大学第三附属医院
3.451200 河南省郑州市，河南中医药大学第一附属医院
[*]通信作者：李伟峰，副主任中医师；E-mail：1143001868@qq.com

【摘要】　认知障碍常表现为学习、记忆、智力、情感、执行力障碍等一系列脑功能缺损表现，常发生在神经功能疾病、衰老、术后等中。目前，认知障碍的发病机制尚不明确，血－脑脊液屏障、氧化应激、自噬、炎症、线粒体以及神经递质均与认知障碍有关。最近研究发现，铜代谢和铜死亡相关的铜稳态对认知功能有调控作用，这可能是认知障碍发生、发展中的关键机制。本文从线粒体、胶质细胞、氧化应激、炎症因素、神经递质等角度系统地介绍了铜稳态调控机制在认知障碍中的作用（铜稳态失衡时，铜离子水平紊乱，电解质代谢异常，发生氧化应激、炎症聚集、线粒体紊乱、胶质细胞损伤等一系列反应，甚至诱导神经元发生铜死亡），并对铜稳态在认知障碍中所起的作用进行了总结，以期为认知障碍发病机制提供新的见解，同时也期待给该病的治疗带来新的方案。

【关键词】　认知障碍；铜稳态；铜代谢；铜死亡；综述
【中图分类号】　R 741　【文献标识码】　A　DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0200

Research Progress on the Role of Copper Homeostasis Regulation Mechanism in Cognition Disorder

ZHOU Lianpeng[1]，*LI Weifeng*[1，2*]，*DONG Xingang*[1，3]，*WANG Xiaoyuan*[1]
1.Henan University of Traditional Chinese Medicine，Zhengzhou 450046，China
2.The Third Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine，Zhengzhou 450003，China
3.The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine，Zhengzhou 451200，China
[*]*Corresponding author：LI Weifeng，Associate chief physician；E-mail：1143001868@qq.com*

【Abstract】　Cognitive impairment is often manifested as a series of brain function deficits such as learning，memory，intellectual，emotional，and executive deficits. It often occurs in neurological disorders，aging，and the postoperative period. Currently，the pathogenesis of the disease is unclear，and the blood-brain barrier，oxidative stress，autophagy，inflammation，mitochondria，and neurotransmitters have all been implicated in cognitive dysfunction. Recent studies have found that copper homeostasis associated with copper metabolism and copper death has a regulatory role in cognitive function，which may be a key mechanism in the development of cognitive impairment. In this paper，we systematically introduce the role of copper homeostasis regulatory mechanisms in cognitive impairment from the perspectives of mitochondria，glial cells，oxidative reactions，inflammatory factors，neurotransmitters，etc.（when copper homeostasis is imbalanced，copper ion levels are disturbed，electrolyte metabolism is abnormal，and a series of reactions，such as oxidative stress，inflammatory aggregation，mitochondrial disorders，and glial cell damage，occur，and even induce neuronal copper death）and summarise the role of copper homeostasis in cognitive impairment. The role of copper homeostasis in cognitive disorders is summarised，to provide new insights into the pathogenesis of cognitive disorders，as well as bringing new solutions to the treatment of the disease.

【Key words】　Cognitive impairment；Copper steady state；Copper metabolism；Copper death；Review

基金项目：河南省科技发展计划（242102310514）；河南省中医药科学研究专项课题（2024ZY1006）；河南省中医药科学研究专项课题（2024ZY1028）；河南省中医药科学研究专项课题重大专项（2022ZYZD05）；第七批全国名老中医药专家学术经验继承工作项目（豫中医函〔2022〕3 号）

引用本文：周连鹏，李伟峰，董新刚，等. 铜稳态调节机制在认知障碍中的作用探析［J］. 中国全科医学，2024. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0200.［Epub ahead of print］［www.chinagp.net］

ZHOU L P，LI W F，DONG X G，et al. Research progress on the role of copper homeostasis regulation mechanism in cognition disorder［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.

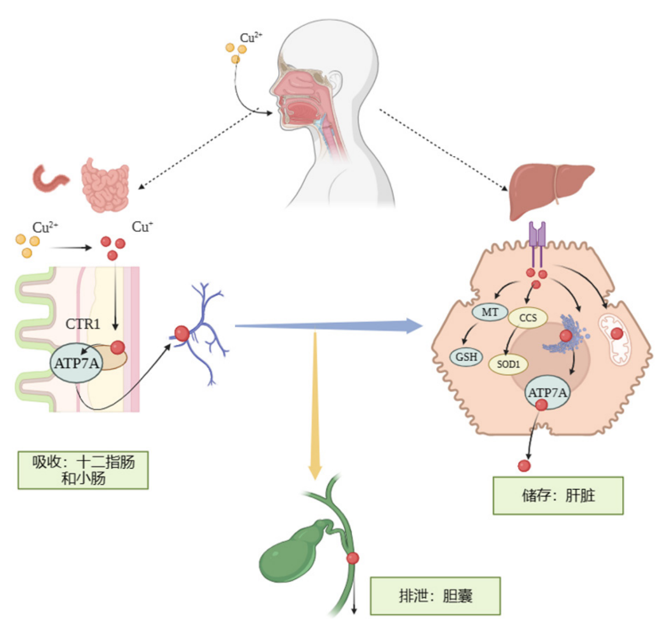
我国人口老龄化趋势明显上升，预计到 2040 年，60 岁人口的比例将达到 28%，估计为 4.02 亿[1]。进一步调查显示，痴呆发病率也呈现上升的趋势，全球有近 5 000 万人患有痴呆症，预计到 2050 年这一数字将增加到 1.52 亿[2]。认知障碍（cognitive impairment，CI）主要表现为认知、记忆、情感、智力、执行力等一系列神经功能缺损表现，该病与人口基数、老龄化程度、痴呆发病率密切相关，且有年轻化的趋势[3]，因此，随着人口老龄化进程不断加剧，痴呆患者基数稳步上升，CI 将逐步成为一项不可忽视的社会问题。

炎症、氧化应激、血 – 脑脊液屏障、线粒体损伤、细胞凋亡、脑血管性损伤、神经功能减退等均是 CI 的重要发病机制[4–7]，但其具体发病机制还不够明确。目前治疗该病的治疗方法包括胆碱酯酶抑制剂、美金刚、手术治疗、康复运动治疗等，这些手段无法逆转疾病进程，所以急需更有效的治疗手段。铜稳态是近 2 年热点话题之一，最近研究发现依赖铜稳态机制的铜死亡在肿瘤、肝病、神经功能疾病中发挥巨大作用[8–11]。维持铜稳态对机体具有重要作用，铜失衡会导致氧化应激、氧化应激、自噬、蛋白失活、线粒体功能损伤等一系列反应，甚至诱发铜死亡，导致细胞发生程序性死亡。本文从胶质细胞、氧化应激、炎症、线粒体、神经递质等角度阐述了铜稳态在 CI 中发挥的作用进行总结，以期为铜稳态在神经功能中发挥的作用和 CI 治疗手段带来新的见解。

本文文献检索策略：计算机检索 PubMed 和中国知网数据库，检索时间设定为 2018 年 1 月—2024 年 5 月。中文检索词包括“铜稳态”“铜死亡”“铜代谢”“铜过载”“认知障碍”，英文检索词包括“copper homeostasis”“copper death”“copper metabolism”“copper overload”“cognitive disorder”。纳入标准：文献涉及铜稳态、铜死亡、铜代谢、铜过载等与认知功能之间的关系及其作用机制。排除标准：与本文主题无关联，未公开的、无法获取原文的文献。

1 铜稳态概述

铜是人体必需微量元素之一，全身含量约为 100 mg[12]，成年人每日铜摄取量为 1.0~1.6 mg[13]，铜离子（Cu^{2+}）主要是通过饮食从食物中获取，由小肠上皮细胞消化吸收，储存到肝脏，再通过胆囊排泄出去（图 1）。铜在生命活动中发挥着关键催化辅因子的作用，包括线粒体呼吸、抗氧化和蛋白质合成等。值得注意的是，细胞内铜浓度一般保持在相对稳定的范围内，浓度上升会产生细胞毒性，甚至导致细胞死亡。铜的吸收、分布和清除受到严格调节，因此铜稳态平衡的维持对生命活动具有重要意义，而铜稳态涉及铜代谢和铜死亡两部分。



注：Cu^{+}= 一价铜离子，Cu^{2+}= 二价铜离子，ATP7A= 铜转运 ATP 酶，CTR1= 铜转运蛋白 1，CCS= 超氧化物歧化酶铜伴侣蛋白，SOD1= 超氧化物歧化酶 1，MT= 金属硫蛋白，GSH= 谷胱甘肽，ATP7B= 铜转运 ATP 酶。

图 1 铜离子在人体内的代谢与调控

Figure 1 Metabolism and regulation of copper ions in the human body

1.1 铜代谢与铜稳态的关系

铜参与体内多种代谢活动，首先，食物中的 Cu^{2+} 与小肠黏膜上皮的二价金属转运体 1（divalent transporter 1，DMT1）结合后被还原为亚 Cu^{2+}，再与亲和力高的铜转运蛋白 1（copper transporter 1，CTR1）配对进入黏膜上皮细胞[14]。随后，在细胞吸收铜的过程中，Cu^{2+} 被还原，然后通过 CTR1 进入细胞，被谷胱甘肽（GSH）或铜伴侣结合。Cu–GSH 复合物是铜递送至金属硫蛋白的载体，金属硫蛋白是对细胞内金属解毒很重要的蛋白质家族。在细胞中，铜有 4 种分布途径[15–16]：（1）自由基清除途径：Cu/Zn– 超氧化物歧化酶将铜送至超氧化物歧化酶 SOD1 上。（2）线粒体途径：细胞色素 C 氧化酶 17 将铜转移到细胞色素 C 氧化酶（cytochrome C oxidase，COX）上以产生 ATP。（3）分泌途径：铜通过抗氧化蛋白 1（Antioxidant 1，Atox1）传送至反式高尔基体网络中的铜转运蛋白质 α 链（ATP - dependent copper transporter 7A，ATP7A）和铜转运蛋白质 β 链（ATP - dependent copper transporter 7B，ATP7B）。（4）细胞核途径：细胞核通过铜传感器，调节 CTR1 表达以适应铜浓度的变化（图 2）。

CTR1 与 ATP7A/B 是关键铜转运蛋白，在铜的调控中扮演重要角色。CTR1 的水平受到铜浓度的负反馈调节作用[17]，铜缺乏时，肠和肝中 CTR1 上调，增强细

胞对铜的吸收，同时肝脏会进行铜保存以减少铜的流失；当铜超载时，肠和肝的 CTR1 和金属硫蛋白转录增加，与过量的铜结合降低铜的毒性。ATP7A 在全身中普遍表达（肝脏处于正常状态除外），而 ATP7B 主要在肝脏和大脑、胎盘的某些区域表达。ATP7A/B 也有类似 CTR1 的作用，在铜不足时，ATP7A/B 将铜从细胞质转运到高尔基体，且 ATP7A 还能将铜从血－脑脊液屏障运输到脑实质内，增加铜含量；铜过多时，ATP7A/B 与动力蛋白的 p62 亚基相互作用，并运输到囊泡通过质膜将多余的铜排出细胞，或进入肝脏的胆汁，经消化道排出，降低铜水平[18-19]。铜参与多种生命代谢活动，维持内环境稳定，因此维持铜含量稳定，保证铜稳态平衡对生命活动正常进行具有重要意义。

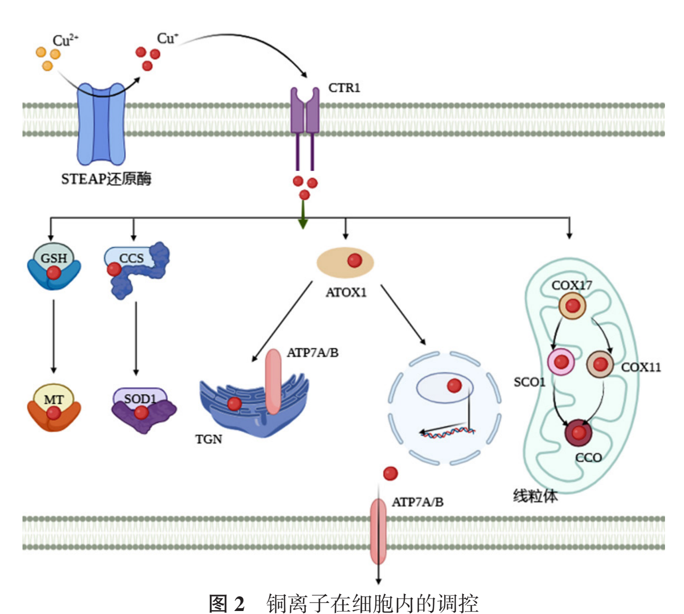
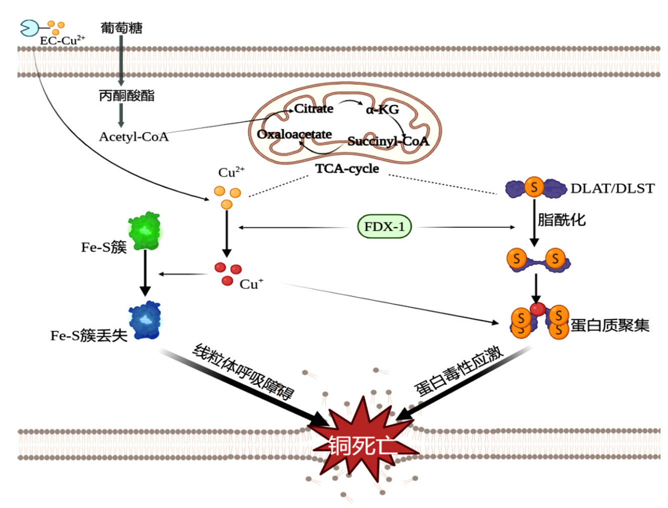


图 2　铜离子在细胞内的调控

Figure 2　Intracellular regulation of copper ions

1.2　铜死亡与铜稳态的关系

铜死亡是一种新型的细胞死亡方式，不同于其他程序性细胞死亡（如凋亡、焦亡、坏死和铁死亡），其机制主要是细胞内 Cu^{2+} 蓄积，大量 Cu^{2+} 与三羧酸（tricarboxylic acid，TCA）循环中的脂酰化蛋白质结合，发生蛋白质聚集，从而阻断 TCA 循环，引发蛋白质毒性应激，最终诱导细胞死亡（图 3）。铜诱导细胞死亡的过程中，线粒体是其主要发生场所，铁氧还蛋白（ferredoxin 1，FDX1）、硫辛酸合成酶（recombinant lipoic acid synthetase，LIAS）、二氢硫辛酰胺 S- 乙酰转移酶（（dihydrolipoyl trans- acetylase，DLAT）、硫辛酰转移酶 1（lipoyltransferase 1，LIPT1）、二氢硫辛酰胺脱氢酶（dihydrolipoamide dehydrogenase，DLD）等是铜死亡过程中的关键因子。TCA 循环是线粒体最为重要的一个生化反应链，如葡萄糖氧化先生成丙酮酸，在有氧情况下，丙酮酸在丙酮酸脱氢酶的催化下，氧化脱羧生成乙酰辅酶 A；在无氧情况下经 TCA 循环氧化成 CO_2 和 H_2O。为了阐明铜死亡过程中线粒体中的变化，通过研究发现 FDX1 能增加 DLAT 的脂酰化水平并激活铜诱导的细胞毒性[20]，敲除 FDX1 时，DLAT 和二氢硫辛酰胺 S- 琥珀酰转移酶（dihydrolipoamide succinyltransferase，DLST）的硫辛酰化程度下降，细胞对铜毒性的抗性增强，此外，FDX1 耗尽后，DLAT 和 DLST 将不再与铜结合[21]，这说明 FDX1 在铜诱导的细胞死亡中发挥关键作用且对 DLAT 和 DLST 有一定调控作用。LIPT1 是激活线粒体丙酮脱氢酶和参与脂肪酰化的必需酶，可以维持氧化和还原性谷氨酰胺的代谢[22]。Cu^{2+} 参与细胞内多种生命代谢活动，一旦其含量发生改变就可能引发铜死亡。



注：Acetyl-CoA= 乙酰辅酶 A，Citrate= 柠檬酸，α -KG=α 酮戊二酸，Succinyl-Co A= 琥珀酰辅酶 A，Oxaloacetate= 草酰乙酸，TCA cycle= 三羧酸循环，FDX-1= 铁氧还蛋白 1，DLAT= 二氢硫辛酸转乙酰基酶，DLST= 二氢硫辛酰琥珀酰转移酶。

图 3　铜死亡及其发生机制

Figure 3　Copper death and its mechanism of occurrence

2　铜稳态在 CI 中的作用机制

有研究显示，铜的总摄入量与认知功能之间存在关联，其中铜的摄入量与执行能力、处理速度、持续注意力和工作记忆之间存在负相关；另一调查数据证明，饮食中铜的摄入量增加与整体语言功能下降有关研究表明，健康个体的血清铜与工作记忆和执行功能呈负相关，而患有 CI 的老年人的血清铜浓度显著升高[23-24]。为了验证 60 岁老年人认知功能与血清铜的联系，研究者收集了美国健康与营养调查数据（2011—2014 年）分析，尽管数字符号替代测试与单词学习和阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）延迟回忆测试之间没有关联，但与动物流畅性得分呈负相关，这表明血清铜与执行力

有关[25]。

大脑中铜稳态失衡与某些神经退行性疾病的认知能力下降有关：在AD中，铜直接与Aβ结合并促进Aβ积累和寡聚化，从而加剧活性氧（reactive oxygen species，ROS）的产生并导致氧化性神经元损伤。体外实验表明，从Aβ中分离的铜可以阻止其积累并导致Aβ降解，抑制羟基自由基的产生和氧化损伤，最终减少细胞死亡，如：在AD中，铜的积累促进了蛋白的聚集，并与蛋白质末端的组氨酸残基相互作用[26]。临床研究中，多项Ⅱ期试验表明，铜螯合剂氯碘羟喹可减少Aβ聚集，改善认知功能，其衍生物聚对苯二甲酸丁二醇酯在多个Ⅰb/Ⅱa期试验中也被证明可以降低Aβ水平并改善认知功能[27]。在亨廷顿病（Huntington's disease，HD）中，铜可能通过抑制乳酸脱氢酶（一种参与乳酸代谢的关键酶）参与的发病机制。有研究显示，铜螯合剂（氯喹诺或四硫钼酸盐）可减轻R6/2 HD小鼠模型的认知缺陷和行为异常[28]。这些数据表明铜与在神经系统疾病中有一定作用。同时，越来越多的研究表明，铜稳态失衡在CI中的作用机制可能与线粒体损伤、胶质细胞异常、氧化应激、炎性因子释放和神经递质紊乱等方面有关。

2.1 线粒体中的铜稳态在CI中的作用

线粒体是维持细胞正常活动的重要细胞器，在调节细胞能量代谢、蛋白质质量控制和调节程序性细胞死亡方面起着关键作用。此外，线粒体中也包括其他代谢途径，如微量元素铜的代谢。铜是多种酶的重要催化辅因子，它与构成铜蓝蛋白、COX、铜锌超氧化物歧化酶及细胞外基质胶原弹性蛋白交联酶氨酰氧化酶等的构成有关，并能够参与抗氧化防御、线粒体电子传递链及铁代谢过程等，以维持机体器官和细胞正常代谢功能[29]。与此同时，铜浓度过低或过高均可能导致生理功能异常。研究表明，慢性低剂量铜暴露诱导的神经毒性与线粒体蛋白GRP75、GRP78等有关[30]，其具体机制表现为铜缺乏会干扰COX生物合成，导致线粒体ATP生成减少，抑制呼吸，并降低氧气利用效率，造成胆固醇代谢、葡萄糖代谢和各种金属酶功能异常[31]。SINGH等[32]的研究与上述一致，AD模型小鼠通过长期低于正常水平的铜喂养，引起氧化应激发生，毛细血管中低密度脂蛋白受体相关蛋白1的表达降低，Aβ的生成和神经炎症上升，进而导致CI的发生。铜过载可导致线粒体中COX功能受损，产生细胞毒性，引起ATP供应障碍和葡萄糖供应障碍，诱导血栓形成和CI等疾病。例如，肝豆状核变性又称Wilson病（Wilson's disease，WD），是一种能够导致CI的神经代谢性疾病。在WD中，由于ATP7B基因突变，肝脏中铜的超载会诱发氧化应激并破坏蛋白质合成，导致线粒体损伤进而造成学习记忆等神经功能损伤[33]。此外，在AD中，铜过载能诱发线粒体中氧化应激的发生，从蛋白组学的角度发现，苹果酸脱氢酶、柠檬酸合成酶和ATP酶上调，这些酶的失调会导致CI的发生[34]。

铜死亡是一种新型的细胞死亡方式，不同于其他程序性细胞死亡（如凋亡、焦亡、坏死和铁死亡），其机制主要是细胞内Cu^{2+}蓄积，大量Cu^{2+}与TCA循环中的脂酰化蛋白质结合，发生蛋白质聚集，从而阻断TCA循环，引发蛋白质毒性应激，最终诱导细胞死亡。线粒体是铜死亡的主要发生部位。有研究显示，细胞内过量的铜通过Cu^{2+}载体/铜输入器在线粒体铁硫蛋白和FDX1的作用下可将Cu^{2+}还原为更具毒性的Cu^{+}，从而破坏三羧酸循改变线粒体结构导致铜死亡发生[35]。此外，铜过载会导致线粒体膜氧化损伤并破坏TCA循环中部分酶的功能，也会抑制丙酮酸脱氢酶和α-酮戊二酸脱氢酶活性，导致呼吸链复合体电子渗漏，最终引发神经元凋亡甚至发生CI[36]。同时，细胞层面的研究表明，神经母细胞瘤细胞暴露在铜中则会加大线粒体ROS的产生，引起线粒体DNA损伤，并降低TCA循环和呼吸酶复合物Ⅰ中丙酮酸脱氢酶的产生[37]。进一步研究显示，在线粒体中，铜直接结合DLAT并促进脂化DLAT依赖聚集，也参与铁硫酶的破坏，脂酰化蛋白聚集和铁硫簇蛋白的丢会失触发蛋白毒性应激和ATP耗竭，最终介导铜中毒[38]，在此过程中铜的过度蓄积可能会直接与高亲和力的Aβ肽结合，抑制线粒体脱氢酶分别导致AD和HD的发生[39]。除此之外，陈桂林等[40]通过生物信息学技术探讨AD患者NK细胞和铜死亡过程的相关性，并通过实验验证铁FDX1、ATP7A等基因在AD中存在差异性表达，这为AD的防治提供了新的思路和靶点。

2.2 胶质细胞内的铜稳态在CI中的作用

在大脑发育过程中，小胶质细胞能调控突触传递，修复神经元突触和促进神经回路的形成。小胶质细胞能分泌肿瘤坏死因子α、干扰素-γ、白介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）、白介素-6（interleukin-6，IL-6）等炎性因子，这些因子能抑制正常神经元生长并对突触传递带来不利影响[41]导致学习记忆发生障碍。GUAN等[42]研究表明，在神经退行性疾病中，Aβ蛋白异常聚集会激活小胶质细胞分泌，进一步诱导炎性因子释放增加，导致神经变性和CI。动物实验表明，慢性铜暴露增加了AD小鼠小髓核变性的风险，并导致认知能力加速下降[43]，此外，铜暴露24 h会抑制小鼠小胶质细胞的吞噬或降低低密度脂蛋白受体相关蛋白依赖性吞噬能力，从而减弱Aβ的正常清除，并促进IL-1β、肿瘤坏死因子α和IL-6等炎性因子的释放。小胶质细胞的活化可能与铜诱导的氧化应激和核因子κB

（nuclear factor kappa-B，NF-κB）通路的激活有关，细胞层面研究表明，细胞中铜的积累导致小胶质细胞线粒体自噬中断和NLRP3/caspase-1/GSDMD蛋白轴的过度表达[44]。此外，铜与肽（Cu-bp）结合可抑制NF-κB p65向细胞核易位，进而降低小胶质细胞中炎症聚集[45]以达到神经保护的目的。

星形胶质细胞在学习和记忆的神经元回路中起着关键作用[46]，其基本功能包括铜稳态平衡、神经元代谢供应、血-脑脊液屏障通透性、突触传递和突触可塑性[47]。铜稳态失衡能够对星形胶质细胞产生不可逆的影响，新亚铜灵络合物中铜可能通过诱导ROS的产生，降低膜电位、谷胱甘肽和ATP的消耗而导致大鼠皮质星形胶质细胞凋亡。此外，过量铜会刺激星形胶质细胞增殖，诱导星形胶质细胞中TLR2/4激活，引发IL-1β、IL-6炎性因子释放，神经炎症和Aβ低聚物沉积，这与临床中AD患者的表现一致[48]。体内实验进一步证明，过量的铜降低了星形胶质细胞的活力，铜会损害并影响线粒体功能，激活氧化产物的蓄积，诱导星形胶质细胞肥大或坏死[49]。NEWCOMBE等[50]研究还发现，在铜环境下持续暴露，星形胶质细胞中的CTR1、ATP7A和ATP7B会增加，这些是铜死亡过程中的关键因子，一旦发生紊乱就可能损害到大脑认知功能。然而，也有研究证明，星形胶质细胞对铜毒性有一定的抵抗力。GALE等[51]研究证明，星形胶质细胞能保护神经元免受重金属诱导的神经毒性且对铜具有独特的毒性反应，当星形胶质细胞长时间暴露于铜中时，星形胶质细胞的铜储存能力增加，GSH含量随着铜暴露时间的持续而上升，Cu-GSH复合物加速形成，从而减缓星形胶质细胞和/或邻近细胞的铜积累[52]，进而可能抑制铜死亡引发的CI。

2.3　氧化应激与铜稳态相互作用在CI中的作用

氧化应激是指体内氧化系统平衡被打破，导致炎性粒细胞浸润，蛋白酶功能失调从而产生大量氧化物质的过程。ROS是氧化应激反应的产物之一，其在体内的水平会直接或间接影响细胞生存，破坏细胞内外环境，甚至导致细胞死亡。体内铜含量失衡时（超载或缺乏），均会引起氧化应激的发生。有研究表明，铜稳态失衡会让癌症细胞更容易诱发氧化应激，加速细胞死亡[53]。一方面，当铜高于正常水平时，为了增加细胞对危险的灵敏度，此时铜会与谷胱甘肽发生作用降低细胞内铜含量[54]。KALITA等[55]研究证实铜过载会影响线粒体相关酶活性、DNA改变、蛋白质错误折叠及ROS，诱导氧化应激发生，促进细胞死亡。另一方面，当铜缺乏时，超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶这几种铜依赖酶的活性降低[56]，同时线粒体呼吸链受到破坏，能量和营养供应不足，膜电位发生紊乱刺激氧化应激的发生，诱导细胞死亡[57]。

氧化应激是CI病理因素之一，长期脑低灌注加剧氧化物累积，细胞膜磷脂通透性增加，铜等微量元素自由进出细胞，促进水肿和兴奋性递质的释放等一系列连锁反应导致神经元死亡，从而加剧神经功能损伤[58-59]，最后导致CI发生。氧化应激的同时也会增加炎症因子堆积和加速内皮功能障碍，加快脑缺血进程[60]，诱发记忆功能障碍。ZHU等[61]采用双侧颈总动脉结扎大鼠验证了激活N-甲基-D-天冬氨酸（N-methyl-D-aspartic acid，NMDA）受体通路能改善海马CA1区锥体细胞的神经元形态和树突状重塑，降低血管性痴呆（vascular dementia，VD）大鼠氧化应激水平，从而提升VD大鼠认知功能。此外，铜可能通过氧化应激和神经调控信号通路来诱导秀丽线虫神经毒效应，且随着铜积累程度和暴露时长延时发生不同程度的CI[62]。因此，抑制过度氧化反应可以降低氧化应激带来的神经功能损伤，未来可以着眼于氧化应激和铜稳态之间的调控机制为靶标来研究改善CI的作用机制。

2.4　铜稳态介导的炎性反应在CI中的作用

NLRP3炎性小体由先天免疫受体蛋白NLRP3、接头蛋白ASC和caspase-1组成[63]。NLRP3炎性小体的异常激活与多种神经功能性疾病的发病机制有关，如AD和帕金森病。体外实验表明，铜通过激活ROS的产生和内质网应激促进焦亡，刺激NLRP3炎性体的形成，并产生膜孔，通过成孔蛋白的作用诱导细胞死亡[64]。当铜浓度过高时，铜会通过芬顿反应或通过降低谷胱甘肽促进ROS的形成[65]，而ROS是丝裂原活化蛋白激酶、NF-κB和NLRP3炎性体的上游信号，丝裂原活化蛋白激酶可介导NF-κB和NLRP3的活化，从而诱导NLRP3炎性体聚集[66]。研究显示，老龄鼠脑内NLRP3初始状态可能与异氟醚诱导的海马炎症和CI有关[67]，抑制NLRP3信号通路可有效缓解动物术后CI[68]。在抑郁症中，激活的NLRP3可以调节半胱天冬酶的活性，促进小胶质细胞中IL-1β和IL-18的成熟，诱发神经损害和抑郁[69]。此外，抑制NF-κB信号通路可减轻麻醉（尤其是长时间麻醉）引起的认知缺陷[70]，这可能与铜稳态有一定的关系。

高迁移率族蛋白B1（high mobility group box-1 protein，HMGB1）是丰富的非组蛋白核蛋白，在感染、损伤和炎症反应等方面充当重要角色。临床研究证明，老年患者认知功能与血清中HMGB1密切相关[71]，这可能是因为铜积累会引起线粒体膜的氧化损伤，TCA循环中的酶活性降低，以及线粒体形态异常，包括线粒体嵴减少或消失，影响ATP供应，进而促进HMGB1的磷酸化，导致神经元死亡，这表明HMGB1是铜死亡诱导炎症的关键免疫介质。有研究显示，腺苷酸活化蛋

白激酶［adenosine 5-monophosphate （AMP）-activated protein kinase，AMPK］抑制剂能抑制铜诱导的细胞死亡和 HMGB1 释放[72]，为研发 AMPK 抑制剂相关的分子化合物来改善 CI 提供理论支撑。

环磷腺苷效应元件结合蛋白（cAMP-response element binding protein，CREB）参与免疫系统功能障碍、炎症、CI 等过程。CREB 通过 Ser133 的磷酸化转化成活化的 CREB（p-CREB）形式，CREB 参与突触可塑性相关的基因的转录。其中，磷酸化的 CREB 与铜稳态的相互作用机制的干扰在突触功能障碍和记忆丧失中起关键作用[73]。研究表明，铜能阻断 CREB 磷酸化，促进和 FDX1 和 DLAT 等铜死亡相关蛋白表达，从而降低其下游靶蛋白脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）的表达，导致小鼠出现 CI[74]。此外，BDNF 调节中枢和周围神经系统的细胞存活、分化、神经突生长和再生以及突触可塑性 BDNF 缺乏与年龄相关的海马功能障碍密切相关，并可能引发记忆障碍，增加抑郁症的风险[75]。

2.5　神经递质与铜稳态相互作用在 CI 中的作用

神经递质是神经元之间或神经元与效应器如胶质细胞、海马细胞等之间传递信息的化学物质。铜过载会降低小鼠突触素、突触后密度蛋白 -95 和递质包括多巴胺、5- 羟色胺综合征和 γ- 氨基丁酸的表达。突触素和突触后密度蛋白 -95 共同参与突触可塑性的调节，多巴胺、5-HT 和 γ- 氨基丁酸与突触强度和调节密切相关，这些因子的失调会降低学习和记忆功能[76-77]。突触后受体能利用由谷氨酸分解的谷氨酰胺，而谷氨酸是一种兴奋性神经递质，其受体在学习记忆中作用重大。铜毒性通过谷氨酸能诱导海马和额叶皮层细胞凋亡和星形胶质细胞增生，导致记忆和学习功能受损。KALITA[78]研究证明，经硫酸铜喂养的大鼠，铜毒性通过谷氨酸、氧化应激和胶质细胞损伤导致大鼠海马受损，诱发 CI，这可能因为突触间隙中过量的谷氨酸导致 NMDA 和（α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isox-azolepropionic acid，AMPA）受体的激活，导致钙离子流入细胞，激活核酸内切酶、磷脂酶、蛋白酶和钙蛋白酶等，导致线粒体破坏、氧化产物蓄积，最终导致海马细胞死亡。也有研究证明，NMDA 受体拮抗剂美金刚可以通过抑制血清 Cu^{2+} 水平，改善大鼠抑郁症相关的焦虑和认知缺陷的缺乏[79]。因此，NMDA 受体可能成为抑制铜稳态改善 CI 的重要靶标。

3　小结

CI 的发病机制不明确，常涉及多种因素共同调节，如老龄化、血 - 脑脊液屏障、氧化应激、炎症等。铜是人体内必不可少的微量金属元素之一，在生物代谢中发挥着重要作用，维持体内铜平衡对生命活动具有重要意义。铜代谢和铜死亡是依赖铜的生物调节方式，其中，铜死亡是首次在 2022 年提出来的新的细胞死亡方式。因此，铜稳态可能会给 CI 的发病机制带来新的方向。当铜稳态失衡时，体内 Cu^{2+} 水平紊乱，电解质代谢异常，神经递质紊乱，氧化应激过度，炎性小体增多等一系列反应从而破坏胶质系统结构和细胞损伤，甚至诱发 CI。首先，体内铜代谢异常会促进氧化产物过度蓄积，发生氧化应激，刺激炎症因子在脑区聚集，大脑中的小胶质细胞和星形胶质细胞在这些因素的诱导下会发生形态、功能改变，血 - 脑脊液屏障功能受损，进一步加速氧化产物和炎性因子在脑部聚集，突触和神经递质也会发生紊乱，增加脑损伤，导致 CI。其次，随着 Cu^{2+} 蓄积，过量的 Cu^{2+} 在线粒体中通过有氧或无氧呼吸参与到 TCA 循环中，引发蛋白毒性和线粒体功能障碍。线粒体是细胞进行有氧呼吸的主要场所，一旦受到损伤，首先就是能量供给异常，细胞膜电位、结构等遭到破坏，大脑海马细胞在缺血缺氧环境下会损害大脑认知功能。本文重点总结了铜稳态在 AD、HD、WD、VD 和抑郁等神经退行性疾病中发挥的作用，发现铜稳态失衡可能通过线粒体、胶质细胞、氧化应激、炎症、神经递质等路径诱发 CI。

铜稳态在肿瘤、肝病、动脉粥样硬化、神经功能疾病等疾病中发挥重要作用[81-82]。CI 具体发病机制尚不清晰，且治疗手段单一，缺乏针对性、专向性药物。本文系统的总结的铜稳态与 CI 之间的联系，为 CI 的发病机制和治疗手段带来了新的见解。目前通过药物干预铜稳态改善认知的研究较少，其具体机制需要进一步揭示，基于 CI 的病理结果和铜稳态调控机制，详细阐明铜稳态和认知之间的关系，以及具体的分子机制，可为 CI 的防治提供新的方向和靶点，为临床治疗 CI 提供更多可能性。

作者贡献：周连鹏提出研究命题，进行文章的构思与撰写；王晓元进行文献的检索与收集；董新刚进行论文修订；李伟峰负责文章的质量控制及审校，并对文章整体负责。

本文无利益冲突。

参考文献

［1］WONG M Y C，OU K L，CHUNG P K，et al. The relationship between physical activity，physical health，and mental health among older Chinese adults：a scoping review［J］. Front Public Health，2023，10：914548. DOI：10.3389/fpubh.2022.914548.

［2］TIWARI S，ATLURI V，KAUSHIK A，et al. Alzheimer's disease：pathogenesis，diagnostics，and therapeutics［J］. Int J Nanomedicine，2019，14：5541-5554. DOI：10.2147/IJN.S200490.

[3] LOI S M, PIJNENBURG Y, VELAKOULIS D. Recent research advances in young-onset dementia [J]. Curr Opin Psychiatry, 2023, 36(2): 126-133. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000843.

[4] TANG W X, LI Y S, HE S X, et al. Caveolin-1 alleviates diabetes-associated cognitive dysfunction through modulating neuronal ferroptosis-mediated mitochondrial homeostasis [J]. Antioxid Redox Signal, 2022, 37(13/14/15): 867-886. DOI: 10.1089/ars.2021.0233.

[5] FU C, WU Y F, LIU S J, et al. Rehmannioside A improves cognitive impairment and alleviates ferroptosis via activating PI3K/AKT/Nrf2 and SLC7A11/GPX4 signaling pathway after ischemia [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 289: 115021. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115021.

[6] ALAM A, HANA Z, JIN Z S, et al. Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment [J]. EBioMedicine, 2018, 37: 547-556. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.10.021.

[7] TIAN Z M, JI X M, LIU J. Neuroinflammation in vascular cognitive impairment and dementia: current evidence, advances, and prospects [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(11): 6224. DOI: 10.3390/ijms23116224.

[8] DAS A, ASH D, FOUDA A Y, et al. Cysteine oxidation of copper transporter CTR1 drives VEGFR2 signalling and angiogenesis [J]. Nat Cell Biol, 2022, 24(1): 35-50. DOI: 10.1038/s41556-021-00822-7.

[9] CHEN X Y, CAI Q, LIANG R K, et al. Copper homeostasis and copper-induced cell death in the pathogenesis of cardiovascular disease and therapeutic strategies [J]. Cell Death Dis, 2023, 14(2): 105. DOI: 10.1038/s41419-023-05639-w.

[10] TANG D L, CHEN X, KROEMER G. Cuproptosis: a copper-triggered modality of mitochondrial cell death [J]. Cell Res, 2022, 32(5): 417-418. DOI: 10.1038/s41422-022-00653-7.

[11] MANGALMURTI A, LUKENS J R. How neurons die in Alzheimer's disease: implications for neuroinflammation [J]. Curr Opin Neurobiol, 2022, 75: 102575. DOI: 10.1016/j.conb.2022.102575.

[12] FUKAI T, USHIO-FUKAI M, KAPLAN J H. Copper transporters and copper chaperones: roles in cardiovascular physiology and disease [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2018, 315(2): C186-C201. DOI: 10.1152/ajpcell.00132.2018.

[13] BOULLATA J, MUTHUKUMARAN G, PIARULLI A, et al. Oral copper absorption in men with morbid obesity [J]. J Trace Elem Med Biol, 2017, 44: 146-150. DOI: 10.1016/j.jtemb.2017.07.005.

[14] NISHITO Y, KAMBE T. Absorption mechanisms of iron, copper, and zinc: an overview [J]. J Nutr Sci Vitaminol, 2018, 64(1): 1-7. DOI: 10.3177/jnsv.64.1.

[15] MAGISTRATO A, PAVLIN M, QASEM Z, et al. Copper trafficking in eukaryotic systems: current knowledge from experimental and computational efforts [J]. Curr Opin Struct Biol, 2019, 58: 26-33. DOI: 10.1016/j.sbi.2019.05.002.

[16] KUO M T, CHEN H H W, SONG I S, et al. The roles of copper transporters in cisplatin resistance [J]. Cancer Metastasis Rev, 2007, 26(1): 71-83. DOI: 10.1007/s10555-007-9045-3.

[17] LIN C, ZHANG Z, WANG T, et al. Copper uptake by DMT1: a compensatory mechanism for CTR1 deficiency in human umbilical vein endothelial cells [J]. Metallomics, 2015, 7(8): 1285-1289. DOI: 10.1039/c5mt00097a.

[18] LIU Y, MIAO J. An emerging role of defective copper metabolism in heart disease [J]. Nutrients, 2022, 14(3): 700. DOI: 10.3390/nu14030700.

[19] POLISHCHUK E V, CONCILLI M, IACOBACCI S, et al. Wilson disease protein ATP7B utilizes lysosomal exocytosis to maintain copper homeostasis [J]. Dev Cell, 2014, 29(6): 686-700. DOI: 10.1016/j.devcel.2014.04.033.

[20] CHEN Z Y, LI Y Y, LIU X J. Copper homeostasis and copper-induced cell death: novel targeting for intervention in the pathogenesis of vascular aging [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 169: 115839. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115839.

[21] TSVETKOV P, COY S, PETROVA B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins [J]. Science, 2022, 375(6586): 1254-1261. DOI: 10.1126/science.abf0529.

[22] NI M, SOLMONSON A, PAN C X, et al. Functional assessment of lipoyltransferase-1 deficiency in cells, mice, and humans [J]. Cell Rep, 2019, 27(5): 1376-1386.e6. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.04.005.

[23] MAZHARI S, ARJMAND S, ESLAMI SHAHRBABAKI M, et al. Comparing copper serum level and cognitive functioning in patients with schizophrenia and healthy controls [J]. Basic Clin Neurosci, 2020, 11(5): 649-657. DOI: 10.32598/bcn.9.10.11.5.2116.1.

[24] KAZEMI T, MOODI M, RAJABI S, et al. Trace element concentration and cognitive dysfunction in elderly residents in Birjand [J]. Curr Alzheimer Res, 2022. DOI: 10.2174/1567205019666220913114154.

[25] GONG Z L, SONG W L, GU M J. Serum copper and zinc concentrations and cognitive impairment in older adults aged 60 years and older [J]. Biol Trace Elem Res, 2022, 200(4): 1495-1501. DOI: 10.1007/s12011-021-02765-4.

[26] DAVIES K M, MERCER J F, CHEN N, et al. Copper dyshomoeostasis in Parkinson's disease: implications for pathogenesis and indications for novel therapeutics [J]. Clin Sci, 2016, 130(8): 565-574. DOI: 10.1042/CS20150153.

[27] BUSH A I. Drug development based on the metals hypothesis of Alzheimer's disease [J]. J Alzheimers Dis, 2008, 15(2): 223-240. DOI: 10.3233/jad-2008-15208.

[28] CHERNY R A, AYTON S, FINKELSTEIN D I, et al. PBT2 reduces toxicity in a C. elegans model of polyQ aggregation and extends lifespan, reduces striatal atrophy and improves motor performance in the R6/2 mouse model of Huntington's disease [J]. J Huntingtons Dis, 2012, 1(2): 211-219. DOI: 10.3233/JHD-120029.

[29] CUI X N, WANG Y, LIU H, et al. The molecular mechanisms of defective copper metabolism in diabetic cardiomyopathy [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 5418376. DOI: 10.1155/2022/5418376.

[30] LIN X M, WEI G, HUANG Z J, et al. Mitochondrial proteomic alterations caused by long-term low-dose copper exposure in mouse cortex [J]. Toxicol Lett, 2016, 263: 16-25. DOI: 10.1016/j.toxlet.2016.10.009.

[31] RUIZ L M, LIBEDINSKY A, ELORZA A A. Role of copper on mitochondrial function and metabolism [J] . Front Mol Biosci, 2021, 8: 711227. DOI: 10.3389/fmolb.2021.711227.

[32] SINGH I, SAGARE A P, COMA M, et al. Low levels of copper disrupt brain amyloid-β homeostasis by altering its production and clearance [J] . Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110 (36) : 14771-14776. DOI: 10.1073/pnas.1302212110.

[33] SHRIBMAN S, POUJOIS A, BANDMANN O, et al. Wilson's disease: update on pathogenesis, biomarkers and treatments [J] . J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2021, 92 (10) : 1053-1061. DOI: 10.1136/jnnp-2021-326123.

[34] TASSONE G, KOLA A, VALENSIN D, et al. Dynamic interplay between copper toxicity and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease [J] . Life, 2021, 11 (5) : 386. DOI: 10.3390/life11050386.

[35] DUAN W J, HE R R. Cuproptosis: copper-induced regulated cell death [J] . Sci China Life Sci, 2022, 65 (8) : 1680-1682. DOI: 10.1007/s11427-022-2106-6.

[36] SHELINE C T, CHOI D W. Cu^{2+} toxicity inhibition of mitochondrial dehydrogenases in vitro and in vivo[J]. Ann Neurol, 2004, 55(5): 645-653. DOI: 10.1002/ana.20047.

[37] ARCIELLO M, ROTILIO G, ROSSI L. Copper-dependent toxicity in SH-SY5Y neuroblastoma cells involves mitochondrial damage [J] . Biochem Biophys Res Commun, 2005, 327 (2) : 454-459. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.12.022.

[38] COBINE P A, BRADY D C. Cuproptosis: cellular and molecular mechanisms underlying copper-induced cell death [J] . Mol Cell, 2022, 82 (10) : 1786-1787. DOI: 10.1016/j.molcel.2022.05.001.

[39] CHEN L Y, MIN J X, WANG F D. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease [J] . Signal Transduct Target Ther, 2022, 7 (1) : 378. DOI: 10.1038/s41392-022-01229-y.

[40] [40] 陈桂琳, 汤其强 . 阿尔茨海默病 NK 细胞与铜死亡的相关基因分析 [J/OL] . 中国组织工程研究: 1-9 [2024-05-24] .http://kns.cnki.net-s.dres.hactcm.edu.cn/kcms/detail/21.1581.R.20240321.0839.006.html.

[41] MARTÍNEZ-HERNÁNDEZ M I, ACOSTA-SAAVEDRA L C, HERNÁNDEZ-KELLY L C, et al. Microglial activation in metal neurotoxicity: impact in neurodegenerative diseases [J] . Biomed Res Int, 2023, 2023: 7389508. DOI: 10.1155/2023/7389508.

[42] GUAN Y D, HAN F. Key mechanisms and potential targets of the NLRP3 inflammasome in neurodegenerative diseases [J] . Front Integr Neurosci, 2020, 14: 37. DOI: 10.3389/fnint.2020.00037.

[43] PAL A, KUMAR A, PRASAD R. Predictive association of copper metabolism proteins with Alzheimer's disease and Parkinson's disease: a preliminary perspective [J]. Biometals, 2014, 27(1): 25-31. DOI: 10.1007/s10534-013-9702-7.

[44] ZHOU Q, ZHANG Y, LU L, et al. Copper induces microglia-mediated neuroinflammation through ROS/NF-κB pathway and mitophagy disorder [J] . Food Chem Toxicol, 2022, 168: 113369. DOI: 10.1016/j.fct.2022.113369.

[45] CAETANO-SILVA M E, RUND L A, VAILATI-RIBONI M, et al. Copper-binding peptides attenuate microglia inflammation through suppression of NF-kB pathway [J] . Mol Nutr Food Res, 2021, 65 (22) : e2100153. DOI: 10.1002/mnfr.202100153.

[46] LIAO Y, XING Q, LI Q Q, et al. Astrocytes in depression and Alzheimer's disease [J] . Front Med, 2021, 15 (6) : 829-841. DOI: 10.1007/s11684-021-0875-0.

[47] BHATTACHARJEE A, GHOSH S, CHATTERJI A, et al. Neuron-glia: understanding cellular copper homeostasis, its cross-talk and their contribution towards neurodegenerative diseases [J] . Metallomics, 2020, 12 (12) : 1897-1911. DOI: 10.1039/d0mt00168f.

[48] PIKE C J, CUMMINGS B J, MONZAVI R, et al. Beta-amyloid-induced changes in cultured astrocytes parallel reactive astrocytosis associated with senile plaques in Alzheimer's disease [J] . Neuroscience, 1994, 63 (2) : 517-531. DOI: 10.1016/0306-4522 (94) 90547-9.

[49] WITT B, STIBOLLER M, RASCHKE S, et al. Characterizing effects of excess copper levels in a human astrocytic cell line with focus on oxidative stress markers [J] . J Trace Elem Med Biol, 2021, 65: 126711. DOI: 10.1016/j.jtemb.2021.126711.

[50] COLOMBO E, TRIOLO D, BASSANI C, et al. Dysregulated copper transport in multiple sclerosis may cause demyelination via astrocytes [J] . Proc Natl Acad Sci USA, 2021, 118 (27) : e2025804118. DOI: 10.1073/pnas.2025804118.

[51] GALE J R, HARTNETT-SCOTT K, ROSS M M, et al. Copper induces neuron-sparing, ferredoxin 1-independent astrocyte toxicity mediated by oxidative stress [J] . J Neurochem, 2023, 167 (2) : 277-295. DOI: 10.1111/jnc.15961.

[52] SCHEIBER I F, DRINGEN R. Copper-treatment increases the cellular GSH content and accelerates GSH export from cultured rat astrocytes [J] . Neurosci Lett, 2011, 498 (1) : 42-46. DOI: 10.1016/j.neulet.2011.04.058.

[53] OLIVERI V. Selective targeting of cancer cells by copper ionophores: an overview [J] . Front Mol Biosci, 2022, 9: 841814. DOI: 10.3389/fmolb.2022.841814.

[54] HUANG R, CHEN H, LIANG J Y, et al. Dual role of reactive oxygen species and their application in cancer therapy [J] . J Cancer, 2021, 12 (18) : 5543-5561. DOI: 10.7150/jca.54699.

[55] KALITA J, KUMAR V, MISRA U K. A study on apoptosis and anti-apoptotic status in Wilson disease [J] . Mol Neurobiol, 2016, 53 (10) : 6659-6667. DOI: 10.1007/s12035-015-9570-y.

[56] ANTONUCCI L, PORCU C, IANNUCCI G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and nutritional implications: special focus on copper [J] . Nutrients, 2017, 9 (10) : 1137. DOI: 10.3390/nu9101137.

[57] CUI L Y, GOUW A M, LAGORY E L, et al. Mitochondrial copper depletion suppresses triple-negative breast cancer in mice [J] . Nat Biotechnol, 2021, 39 (3) : 357-367. DOI: 10.1038/s41587-020-0707-9.

[58] IADECOLA C. The pathobiology of vascular dementia [J] . Neuron, 2013, 80 (4) : 844-866. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.10.008.

[59] CALABRESE V, GIORDANO J, SIGNORILE A, et al. Major pathogenic mechanisms in vascular dementia: roles of cellular stress

response and hormesis in neuroprotection [J]. J Neurosci Res, 2016, 94 (12): 1588-1603. DOI: 10.1002/jnr.23925.

[60] BHATIA P, SINGH N. Tadalafil ameliorates memory deficits, oxidative stress, endothelial dysfunction and neuropathological changes in rat model of hyperhomocysteinemia induced vascular dementia [J]. Int J Neurosci, 2022, 132 (4): 384-396. DOI: 10.1080/00207454.2020.1817009.

[61] ZHU M L, ZHANG J, GUO L J, et al. Amorphous selenium inhibits oxidative stress injury of neurons in vascular dementia rats by activating NMDAR pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2023, 955: 175874. DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.175874.

[62] 张颖. 铜暴露诱导认知障碍及神经毒性的机制研究[D]. 南京: 东南大学, 2022.

[63] HUANG Y, XU W, ZHOU R B. NLRP3 inflammasome activation and cell death [J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18 (9): 2114-2127. DOI: 10.1038/s41423-021-00740-6.

[64] YU P, ZHANG X, LIU N, et al. Pyroptosis: mechanisms and diseases [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6 (1): 128. DOI: 10.1038/s41392-021-00507-5.

[65] PAL A, RANI I, PAWAR A, et al. Microglia and astrocytes in Alzheimer's disease in the context of the aberrant copper homeostasis hypothesis [J]. Biomolecules, 2021, 11 (11): 1598. DOI: 10.3390/biom11111598.

[66] AN Y N, ZHANG H F, WANG C, et al. Activation of ROS/MAPKs/NF-κB/NLRP3 and inhibition of efferocytosis in osteoclast-mediated diabetic osteoporosis [J]. FASEB J, 2019, 33 (11): 12515-12527. DOI: 10.1096/fj.201802805RR.

[67] KELLEY N, JELTEMA D, DUAN Y H, et al. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20 (13): 3328. DOI: 10.3390/ijms20133328.

[68] SUN L, YONG Y, WEI P, et al. Electroacupuncture ameliorates postoperative cognitive dysfunction and associated neuroinflammation via NLRP3 signal inhibition in aged mice [J]. CNS Neurosci Ther, 2022, 28 (3): 390-400. DOI: 10.1111/cns.13784.

[69] WANG H X, HE Y, SUN Z L, et al. Microglia in depression: an overview of microglia in the pathogenesis and treatment of depression [J]. J Neuroinflammation, 2022, 19 (1): 132. DOI: 10.1186/s12974-022-02492-0.

[70] SELAKOVIC D, ALI D, EFTEKHARI A, et al. Editorial: Iatrogenic neurotoxicity - Mechanisms, prevention, and treatment [J]. Front Neurosci, 2023, 17: 1184317. DOI: 10.3389/fnins.2023.1184317.

[71] LIN X Y, CHEN Y R, ZHANG P, et al. The potential mechanism of postoperative cognitive dysfunction in older people [J]. Exp Gerontol, 2020, 130: 110791. DOI: 10.1016/j.exger.2019.110791.

[72] LIU J, LIU Y, WANG Y, et al. HMGB1 is a mediator of cuproptosis-related sterile inflammation [J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 996307. DOI: 10.3389/fcell.2022.996307.

[73] LISMAN J, COOPER K, SEHGAL M, et al. Memory formation depends on both synapse-specific modifications of synaptic strength and cell-specific increases in excitability [J]. Nat Neurosci, 2018, 21 (3): 309-314. DOI: 10.1038/s41593-018-0076-6.

[74] ZHANG Y, ZHOU Q, LU L, et al. Copper induces cognitive impairment in mice via modulation of cuproptosis and CREB signaling [J]. Nutrients, 2023, 15 (4): 972. DOI: 10.3390/nu15040972.

[75] NALETOVA I, SATRIANO C, PIETROPAOLO A, et al. The copper (II)-assisted connection between NGF and BDNF by means of nerve growth factor-mimicking short peptides [J]. Cells, 2019, 8 (4): 301. DOI: 10.3390/cells8040301.

[76] MARINESCO S, CAREW T J. Serotonin release evoked by tail nerve stimulation in the CNS of aplysia: characterization and relationship to heterosynaptic plasticity[J]. J Neurosci, 2002, 22(6): 2299-2312. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.22-06-02299.2002.

[77] BEN-ARI Y, GAIARSA J L, TYZIO R, et al. GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations [J]. Physiol Rev, 2007, 87 (4): 1215-1284. DOI: 10.1152/physrev.00017.2006.

[78] KALITA J, KUMAR V, MISRA U K, et al. Memory and learning dysfunction following copper toxicity: biochemical and immunohistochemical basis [J]. Mol Neurobiol, 2018, 55 (5): 3800-3811. DOI: 10.1007/s12035-017-0619-y.

[79] LI Z N, WANG G D, ZHONG S M, et al. Alleviation of cognitive deficits and high copper levels by an NMDA receptor antagonist in a rat depression model [J]. Compr Psychiatry, 2020, 102: 152200. DOI: 10.1016/j.comppsych.2020.152200.

[80] LI Y Q. Copper homeostasis: emerging target for cancer treatment[J]. IUBMB Life, 2020, 72 (9): 1900-1908. DOI: 10.1002/iub.2341.

[81] AN Y M, LI S N, HUANG X Q, et al. The role of copper homeostasis in brain disease [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (22): 13850. DOI: 10.3390/ijms232213850.

[82] LIU T, LIU Y L, ZHANG F Y, et al. Copper homeostasis dysregulation promoting cell damage and the association with liver diseases [J]. Chin Med J, 2023, 136 (14): 1653-1662. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002697.

(收稿日期: 2024-06-10; 修回日期: 2024-08-10)

(本文编辑: 毛亚敏)